



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 85/56

Gesuchsnummer: 1674/68

Anmeldungsdatum: 6. Februar 1968, 7½ Uhr

Patent erteilt: 31. Januar 1971

Patentschrift veröffentlicht: 15. März 1971

HAUPTPATENT

CIBA-GEIGY AG, Basel

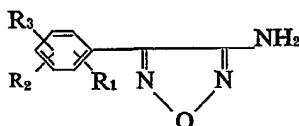
Verfahren zur Herstellung von neuen Furazanderivaten

Dr. Claude Lehmann, Dr. Ernst Renk und Dr. André Gagneux, Basel, sind als Erfinder genannt worden

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Furazanderivate.

Verbindungen der allgemeinen Formel I,



(I)

in welcher

R_1 ein Halogenatom, die Nitro- oder die Trifluormethylgruppe, eine niedere Alkoxy- oder Alkylthiogruppe,

R_2 Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe und

R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet,

sind bisher nicht bekannt geworden.

Wie nun gefunden wurde, besitzen diese Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie wirken zentraldämpfend, antikonvulsiv und muskelrelaxierend.

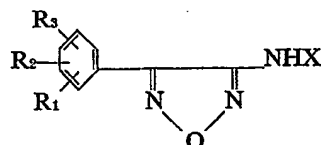
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können zur Beruhigung von schwachen Erregungszuständen und zur Behebung der Muskelsteife, z. B. bei rheumatischen Erkrankungen, Fibrositis, Bursitis, Myositis, Spondylitis, Discopathien und Torticollis, verwendet werden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I können R_1 , R_2 und R_3 die o-, m- oder p-Stellung einnehmen. R_1 kann als Halogenatom das Chlor-, Fluor- oder Bromatom bedeuten, R_2 kann als niedere Alkylgruppe beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek. Butyl-, tert. Butyl-, Pentyl-, Isopentyl- oder 2,2-Dimethyl-propylgruppe bedeuten;

2

R_1 , R_2 oder R_3 können als niedere Alkoxygruppe beispielsweise die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sek. Butoxy-, tert. Butoxy-, Pentoxy-, Isopentoxy- sowie die 2,2-Dimethyl-propoxygruppe und R_1 als niedere Alkylthiogruppe z. B. die Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio-, Isopropylthio-, Butylthio-, Isobutylthio-, sek. Butylthio-, tert. Butylthio-, Pentylthio-, Isopentylthio- sowie die 2,2-Dimethyl-propylthiogruppe bedeuten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



(II)

in welcher

R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben und

X einen Acylrest einer organischen Säure bedeutet,

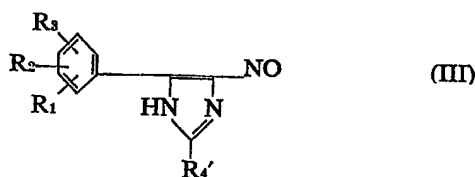
hydrolysiert.

X bedeutet insbesondere den Acylrest einer Carbonsäure oder einen Rest eines monofunktionellen Derivates der Kohlensäure.

X kann als Acylrest einer Carbonsäure z. B. der Formyl-, Acetyl- oder Benzoylrest sein. Ferner kann X als Rest eines monofunktionellen Derivates der Kohlensäure auch eine Alkoxy-carbonylgruppe, wie die Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe, oder auch eine Aryloxy-carbonylgruppe, wie die Phenoxycarbonylgruppe sein.

Die Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel II wird z.B. mit Hilfe eines Alkalimetallhydroxyds, Erdalkalimetallhydroxyds oder einer Mineralsäure, vorzugsweise in einem Hydroxylgruppenhaltigen Lösungsmittel vorgenommen. Beispielsweise sind geeignete Alkalimetallhydroxyde: Natrium- oder Kaliumhydroxyd, geeignete Erdalkalimetallhydroxyde: Calcium- oder Bariumhydroxyd und geeignete Mineralsäuren: verdünnte Salzsäure oder Schwefelsäure. Als Hydroxylgruppenhaltige Lösungsmittel können Wasser oder niedere Alkanole, wie z. B. Methanol oder Äthanol, eingesetzt werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II, in denen X die Alkanoylgruppe ist, können hergestellt werden, indem man ein im Benzolkern gemäss der Bedeutung von R_1 , R_2 und R_3 substituiertes Phenacylchlorid oder -bromid unter Einwirkung von gasförmigem Ammoniak mit einem niederen Alkanoylamid reagieren lässt. Man erhält so ein im Benzolkern gemäss der Definition für R_1 , R_2 und R_3 substituiertes 2-Alkyl-4-phenyl-imidazol, welches mit Butylnitrit zum entsprechenden 2-Alkyl-4-Phenyl-5-nitroso-imidazol der allgemeinen Formel III

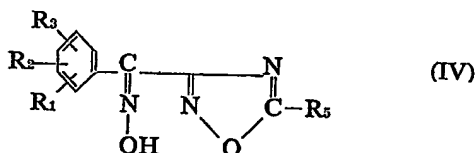


in welcher

R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, und

R_4 einen niederen Alkylrest bedeutet.

Durch Weiterbehandeln dieser Nitrosoverbindung mit Hydroxylamin öffnet sich der Imidazolring, und es bildet sich ein 3-Benzol-5-alkyl-1-oxa-2,4-diazol-oxim entsprechend der allgemeinen Formel IV



in welcher

R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, und

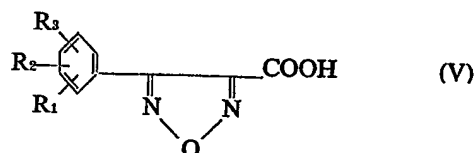
R_5 eine niedere Alkylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen dieser Formel können, ohne isoliert zu werden, durch Weiterkochen im Reaktionsgemisch direkt zu den 4-Alkanoylamino-3-phenyl-furazan-Verbindungen der allgemeinen Formel II umgewandelt werden.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen X der Formylaminorest ist, können in einfacher Weise hergestellt werden, indem man ein substituiertes 4-Phenyl-5-nitroso-imidazol entsprechend der allgemei-

nen Formel III durch Erhitzen mit Hydroxylamin in wässrig-alkanolischer Lösung zum entsprechenden unter die allgemeine Formel II fallenden 3-Phenyl-4-formyl-amino-furazan umwandelt.

Weiter können Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II, in denen X ein monofunktionelles Derivat der Kohlensäure darstellt, erhalten werden, indem man einen im Benzolkern gemäss der Bedeutung für R_1 , R_2 und R_3 substituierten Benzoylessigsäure-alkylester mit Hydroxylamin umsetzt. Man erwirkt so den Ringschluss zu einem im Benzolkern entsprechend der Bedeutung für R_1 , R_2 und R_3 substituierten 3-Phenyl-isoxazol-5-on. Dieses wird mit salpetriger Säure reagiert und ergibt das entsprechende 3-Phenyl-isoxazol-4-oxim-5-on. Durch Erhitzen dieser Verbindung in gesättigter Natriumcarbonatlösung lagert sich diese Verbindung zur 3-Phenyl-furazan-4-carbonsäure um, welche der allgemeinen Formel V entspricht,



in welcher

R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben.

Durch sukzessive Reaktion dieser Verbindung mit Thionylchlorid, abs. Alkanol, Hydrazinhydrat und mit salpetriger Säure kann man diese Verbindung zum entsprechenden 3-Phenyl-furazan-4-carbonsäure-azid verwandeln, welches man dann mit einem niederen Alkanol unter Stickstoffabgabe, gemäss der Methode von Curtius, zum entsprechend substituierten 3-Phenyl-furazan-4-yl-carbonsäure-alkylester abbaut, welcher unter die allgemeine Formel II fällt.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel I können peroral, rektal oder parenteral verabreicht werden. Die täglichen Dosen bewegen sich zwischen 50 bis 6000 mg.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und von bisher nicht beschriebenen Zwischenprodukten näher, sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

1 g 4-(m-Trifluormethylphenyl)-furazan-3-yl-carbonsäureäthylester wird in einer Lösung von 1 Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser suspendiert, wo er sich zum Teil löst. Die Suspension wird am Rückfluss erhitzt und gibt eine klare, homogene Lösung. Diese wird weitere 4 Stunden am Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt. Es fällt ein Produkt aus, das mit Äther extrahiert wird. Die organische Phase wird mit 2n-Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so 0,35 g 3-Amino-(4-m-trifluormethyl)-furazan vom Smp. 87-89.

Der als Ausgangsmaterial benötigte 4-(m-Trifluormethylphenyl)-furazan-3-yl-carbonsäure-äthylester wird wie folgt hergestellt:

a) 36 g m-Trifluormethyl-benzoylessigsäure-äthylester werden in 232 ml 2n-Natronlauge gelöst. Die Lösung wird mit einem Eisbad gekühlt und mit 13,8 g Hydroxylammonium-chlorid versetzt. Die Lösung steht 1½ Stunden bei Raumtemperatur und wird dann vorsichtig mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Benzol-Petroläther umkristallisiert. Man erhält so das reine (α,α,α-Trifluor-m-tolyl)-isoxazon vom Smp. 90 bis 92°.

b) 11,5 g (α,α,α-Trifluor-m-tolyl)-isoxazon werden in 31 ml 2n-Natronlauge gelöst und mit 3,95 g Natriumnitrit versetzt. Die erhaltene, gelbliche Lösung wird dann zu 105 ml im Eisbad gekühlter 2n-Schwefelsäure getropft. Es fällt sofort ein Niederschlag aus. Man rührt die entstandene Suspension noch 30 Minuten bei Raumtemperatur und filtriert dann die Kristalle ab und wäscht sie mit Wasser. Dann trocknet man und kristallisiert aus Benzol+Petroläther um. Man erhält so 10 g (α,α,α-Trifluor-m-tolyl)-isoxazon-3-oxim vom Smp. 125–128°.

c) 54 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung werden mit 12 g des nach b) erhaltenen Oxims versetzt, wobei zuerst eine violette Lösung entsteht, aus welcher bald ein Salz ausfällt. Diese Suspension wird am Rückfluss erhitzt, wobei wieder eine homogene Lösung entsteht, welche man 3½ Minuten kocht. Die violette Farbe verschwindet und man erhält eine hellbraune Lösung, die abgekühlt wird und innerhalb 30 Minuten zu 150 ml auf 0–5° gekühlte 2n-Schwefelsäure getropft wird. Es fällt ein Produkt aus, das durch Zugabe von Äther gelöst wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit gesättigter Bicarbonatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit konz. Salzsäure vorsichtig sauer gestellt. Das ausgefallene Öl wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol umkristallisiert; man erhält so 5,1 g 4-(m-Trifluormethyl-phenyl)-furan-3-carbonsäure vom Smp. 102–103°.

d) Man löst 5,5 g (α,α,α-Trifluor-m-tolyl)-furan-3-yl-carbonsäure in 15 ml Thionylchlorid und gibt 0,5 ml Dimethylformamid zu. Die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluss gekocht und dann im Vakuum das Thionylchlorid abgedampft. Das Öl wird in Benzol gelöst, filtriert und eingedampft. Man erhält 6,3 g Säurechlorid als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

e) 4,8 g des nach d) erhaltenen Säurechlorids werden mit 10 ml abs. Äthanol versetzt, wobei eine exotherme Reaktion stattfindet. Die Lösung wird 1½ Stunden am Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird 2mal mit Benzol versetzt und eingedampft, um den überschüssigen Alkohol zu entfernen. Der so erhaltene Äthylester der 4-(m-Trifluormethyl-phenyl)-furan-3-yl-carbonsäure wird roh weiter verarbeitet.

f) Zu einer Lösung von 4,9 g des nach e) erhaltenen Äthylesters in 50 ml abs. Äthanol gibt man portionenweise 3,42 g Hydrazinhydrat zu. Die braune Lösung wird ½ Stunde bei 0° gerührt, dann 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft den Alkohol ab, löst den Rückstand in Methylenchlorid, gibt Wasser dazu, trennt die entstandenen Schichten und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen er-

hält man 4,1 g rohe Kristalle, die nach Umkristallisation in Chloroform und Cyclohexan reines Hydrazin der 4-(m-Trifluormethyl-phenyl)-furan-3-yl-carbonsäure vom Smp. 109–111° geben.

g) 3,5 g des nach f) erhaltenen Hydrazins werden in 45 ml 1n-Salzsäure und 25 ml Dioxan puriss. gelöst und diese im Eisbad gekühlte Lösung mit einer Lösung von 0,98 g Natriumnitrit in 3 ml Wasser innerhalb ¼ Stunde tropfenweise versetzt. Ein gelbes Öl fällt aus, welches auch nach 1stündigem Rühren bei 0–5° nicht kristallisiert. Das Azid der 4-(m-Trifluormethylphenyl)-furan-3-yl-carbonsäure wird deshalb mit Toluol extrahiert, nachdem man das Reaktionsgemisch mit etwas Wasser verdünnt hat. Das Toluolextrakt wird mit Calciumchlorid und mit Molekularsieb gut getrocknet, filtriert und mit 1,2 ml abs. Äthanol versetzt. Diese Lösung wird am Rückfluss erhitzt, wobei sich Stickstoff entwickelt. Nach ½ Stunde kühlt man ab und dampft die Lösung ein. Der Rückstand wird aus Benzol und Cyclohexan umkristallisiert, wobei man 2,8 g 4-(m-Trifluormethylphenyl)-furan-3-yl-carbonsäure-äthylester vom Smp. 84–86° erhält.

Beispiel 2

0,1 g 3-Acetylamino-4-(o-chlorphenyl)-furan wird in 1 ml 2n-Natronlauge gelöst und die Lösung 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene Öl, welches beim Abkühlen kristallisiert, wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält so das 3-Amino-4-(o-chlorphenyl)-furan vom Smp. 55–56°.

Das 3-Acetylamino-4-(o-chlorphenyl)-furan wird wie folgt erhalten:

a) Ein Gemisch von 75 g o-Chlorphenacylbromid und 64 g Acetamid wird langsam erhitzt. Bei 170° Badtemperatur leitet man während 6 Stunden in die Schmelze einen langsamen Strom von Ammoniak ein. Dann wird die Masse auf 300 g zerstoßenes Eis gegossen und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit 1 l 1n-Salzsäure extrahiert. Das wässrige saure Extrakt wird mit Aktivkohle entfärbt und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene 2-Methyl-4(5)-(o-chlorphenyl)-imidazol wird abfiltriert, getrocknet und aus Essigester-Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 144–145°.

b) Zu einer eisgekühlten Lösung von 4,1 g Natriummetall in 95 ml abs. Alkohol gibt man 21,1 g n-Butyl-nitrit und 36 g 2-Methyl-4-(o-chlorphenyl)-imidazol. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden im Eisbad und 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wird dann in ein Gemisch von 1 l Wasser und 20 ml 2n-Natronlauge gegossen und die erhaltene Suspension wird mit Äther dreimal extrahiert. Durch Verdampfen der organischen Phase erhält man 29 g Ausgangsmaterial zurück. Die wässrige alkalische Phase wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit einem Strom Kohlendioxid neutralisiert. Das ausgefallene braune Produkt wird abfiltriert und getrocknet und durch kurzes Kochen mit Methylenchlorid gereinigt. Man erhält so 6,7 g grünes 2-Methyl-4-nitroso-5-(o-chlorphenyl)-imidazol, Smp. (Zersetzung) 115°.

c) 2 g des nach b) erhaltenen Nitrosoderivats werden in 15 ml Äthanol suspendiert und mit einer Lösung von 1,5 g Hydroxylammoniumchlorid in 6 ml Wasser ver-

setzt. Das Gemisch wird 5 Minuten im Wasserbad bei 90° gehalten, wobei das grüne Nitrosoderivat in Lösung geht. Die braune Lösung wird eingedampft und mit Äther extrahiert. Man erhält in der organischen Phase 1,6 g Rohprodukt. Durch mehrmalige Umkristallisation in Methanol erhält man das reine 3-Acetylamino-4-(o-chlorphenyl)-furan vom Smp. 181–184°.

Beispiel 3

Man löst 0,25 g 4-(p-Chlorphenyl)-3-formylamino-furan in 7 ml Äthanol und versetzt die Lösung mit 0,5 ml konz. wässriger Salzsäure. Dann kocht man die Lösung 1 Stunde am Rückfluss und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum bei 50° getrocknet. Man erhält so das 3-Amino-4-(p-chlorphenyl)-furan vom Smp. 138–140°.

Das 4-(p-Chlorphenyl)-3-formylamino-furan wird wie folgt erhalten:

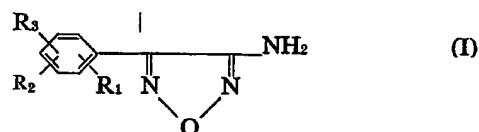
a) Zu einer Lösung von 1,35 g Natriummetall in 30 ml abs. Alkohol gibt man nacheinander 6,68 g Butylnitrit und 10,5 g 4-(od. 5)-(p-chlorphenyl)-imidazol (J. O. Norrio, R. L. Mac Kee, JACS 77 [1955], 1056) zu. Die rotbraune Lösung lässt man 5 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei sie allmählich gallertig wird. Dann wird sie in eine Lösung von 10 ml 2n-Natronlauge in 450 ml Wasser gegossen. Das braunschwarze Gemisch wird mit Äther gewaschen und die organischen Phasen noch mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden unter Rühren mit einem kräftigen Strom Kohlendioxyd neutralisiert. Der grüne Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zur Reinigung in 20 ml Äthanol 2–3 Minuten aufgekocht. Nach dem Erkalten filtriert man das 4-(p-Chlorphenyl)-5-nitroso-imidazol als grüne Kristalle vom Smp. 205° (Zersetzung). Die ätherische Phase gibt nach dem Trocknen, Eindampfen und Umkristallisieren aus Wasser Ausgangsmaterial zurück.

b) Eine Suspension von 0,5 g 4-(p-Chlorphenyl)-5-nitroso-imidazol in 3 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 0,3 g Hydroxylaminhydrochlorid in 2 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren auf dem Wasserbad auf 75–80° erwärmt. Das Nitrosoderivat geht in Lösung mit einem Farbumschlag von grün nach braun-violett. Nach 2–3 Minuten ist die Lösung vollständig. Man kühlt ab, dampft den Alkohol weg und gibt Wasser und Äther zum Rückstand. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und eingedampft. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden aus Aceton+Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so 4-(p-Chlorphenyl)-3-formylamino-furan vom Smp. 178–181°.

c) In analoger Weise erhält man 3-Amino-4-(a,a,a-trifluor-o-tolyl)-furan vom Smp. 68–70°.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Furazanderivaten der allgemeinen Formel I,



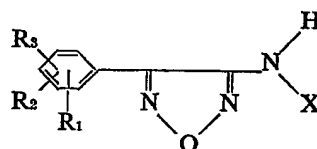
in welcher

R₁ ein Halogenatom, die Nitro- oder die Trifluormethylgruppe, eine niedere Alkoxy- oder Alkylthio-
gruppe,

R₂ Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe
und

R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkoxygruppe be-
deutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der
allgemeinen Formel II,



in welcher

R₁, R₂ und R₃ die im Anspruch 1 unter Formel I ange-
gebene Bedeutung haben, und

X einen Acylrest einer organischen Säure bedeutet,

hydrolysiert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man die Hydrolyse in einem hydroxyl-
gruppenhaltigen Lösungsmittel durchführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man die Hydrolyse in Anwesenheit eines
Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids durchführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man die Hydrolyse in Anwesenheit einer
Mineralsäure durchführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man von Verbindungen der allgemeinen
Formel II ausgeht, in welchen X einen Acylrest einer
Carbonsäure oder den Rest eines monofunktionellen
Derivates der Kohlensäure bedeutet.

CIBA-GEIGY AG

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:
Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentan-
spruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Ein-
klang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51
des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sach-
lichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.